

① 日本国特許庁

# 公開特許公報



特 許 願

昭和49年12月13日

特許庁長官 斎藤 英雄 殿

## 1. 発明の名称

キノゾリン誘導体及びその塩の製造法

## 2. 発明者

住所 兵庫県西宮市岡崎町4番1-401号  
氏名 ヤマモト ミチヒロ (ほか4名)

## 3. 特許出願人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地  
名称 (209) 住友化学工業株式会社  
代表者 長谷川 周重

## 4. 代理人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地  
住友化学工業株式会社内  
氏名 芥理士 (5819) 澤 浦 雪 男

49-080506

方式  
審査 (1)

①特開昭 51-8287

④公開日 昭51. (1976) 1.23

②特願昭 49-80506

②出願日 昭49. (1974) 7.13

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号

7306 44  
6736 44

⑤2日本分類

16 E464  
16 E622

⑤1 Int. Cl.<sup>3</sup>

C07D 239/42  
C07D 401/04  
C07D 401/05  
C07D 409/04  
C07D 43/06  
C07D 49/04  
C07D 401/04  
C07D 239/74

最終頁へつづく

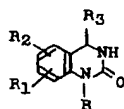
## 明 細 書

### 1. 発明の名称

キノゾリン誘導体及びその塩の製造法

### 2. 特許請求の範囲

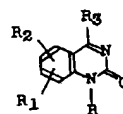
一般式



〔式中、 $R_1$  および  $R_2$  は各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルカノイル基、 $-\text{CON} \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$ 、 $-\text{N} \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$  (ここで  $R_4$  および  $R_5$  は各々低級アルキル基を意味するが、 $R_4$  および  $R_5$  は隣接する窒素原子と共にモルホリノ基またはピペリジノ基を形成することもできる。)を意味し、また  $R_1$  および  $R_2$  は共にメチレンシオキシ基であってもよく、さらに  $R_3$  はフェニル基、ハロフェ

ニル基、ニトロフェニル基、低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ピリジニル基またはチエニル基を、 $R$  は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、低級シクロアルキルアルキル基、アルファルキル基、低級アルコシアルキル基、低級ハロアルキル基または低級ヒドロキシアルキル基を意味する。〕

であらわされる化合物を塩基の存在下または非存在下に塩基または臭素と作用させることを特徴とする一般式



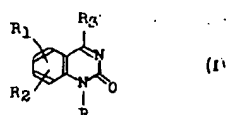
〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R$  は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされるキノゾリン誘導体の製造法

### 3. 発明の詳細な説明

本発明はキノゾリン誘導体の製造法に関するものである。

さらに詳しくいえば、本発明は一般式(I)



〔式中、 $R_1$ および $R_2$ は各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、低級アルカノイル基、 $-\text{CON} \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$  または  $-\text{N} \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$  (ここで、 $R_4$ および $R_5$ は各々低級アルキル基を意味するが、 $R_4$ および $R_5$ は隣接する窒素原子と共にモルホリノ基またはピペリジノ基を形成することもできる。)を意味し、また $R_1$ および $R_2$ は共にメチレンジオキシ基であつてもよく、さらに $R_3$ はフェニル基、ハロフェニル基、ニトロフェニル基、低級アルキルフェニル基、低級アルコキシフェニル基、ビリジル基またはチエニル基を、 $R$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル

ル基、低級シクロアルキルアルキル基、アルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級ハロアルキル基または低級ヒドロキシアルキル基を意味する。〕

であらわされる $\beta$ -(/H)-キナゾリノン誘導体の親規な製造法に関する。

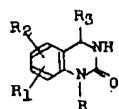
前記一般式(I)において、アルキルという表現は直鎖状または分岐状のアルキルを意味し、低級アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル基等があげられ、低級アルコキシ基としては、たとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ等があげられる。低級アルケニル基としては、たとえばアリル、プロベニル、イソプロベニル、メタリル、n-メチルプロベニル、i-メチルプロベニル等があげられ、シクロアルキル基としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等

があげられ、アルアルキル基としてはたとえばベンジル、ハロベンジル、低級アルキルベンジルがあげられ、低級アルカノイルオキシ基としてはたとえばアセトキシ、プロピオニルオキシ基等があげられる。さらに低級シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシアルキル基、低級アルキルチオアルキル基及び低級アルカノイルオキシアルキル基は各々1個のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基または低級アルカノイルオキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、低級ヒドロキシアルキル基としては、たとえばヒドロキシメチル、 $\beta$ -ヒドロキシエチル、 $\gamma$ -ヒドロキシプロピル基等が含まれる。

本発明にいうハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含み、低級ハロアルキル基としては、クロロエチル、シクロクロエチル、フルオロエチル、シフルオロエチル、トリフルオロエチル、ブromoエチル、 $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -ペンタフルオロプロピル基等があげられる。

本発明の方法によって得られる前記一般式(II)のキナゾリノン誘導体は消炎作用、鎮痛作用、抗ウィルス作用等の優れた薬理作用を有し、医薬として有用である。本発明はこのような価値ある化合物の有利な製造法を提供するものである。既に、 $\beta$ ,  $\beta$ -ジヒドロ $\beta$ -(/H)-キナゾリノン誘導体を過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン等の重金屬酸化物またはその塩を用いて酸化して $\beta$ ,  $\beta$ 位に二重結合を導入する方法は、例えば特公昭47-48394号公報等によって公知である。しかし、該方法で用いる試薬は比較的高価であるうえ、重金屬化合物であるために工業的規模で製造する場合、公害上廃棄物の問題が生じる。しかるに本発明の方法によれば、このような問題点が解消されるばかりでなく、緩和な条件で高収率かつ高純度で目的物を得ることができる。しかも操作的に極めて簡便であるため、本発明方法は非常に優れた工業的製法であると言える。

すなわち、本発明は一般式(III)



(II)

〔式中、 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ および $R$ は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされる化合物を、塩基の存在下または非存在下に塩素または臭素と作用させることによって、前記一般式(II)のキナゾリノン誘導体またはその塩を得る方法である。

本反応は、不活性溶媒中常温または加熱することによって実施される。

本反応に使用される塩基としては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジンなどがあげられる。

不活性溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*i*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジ

オキサン、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、シクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、シクロロエタン、トリクロロエタン、ベンゼン、トルエン等及びこれらの混合物が適当である。

本発明において、塩素または臭素は等モル量もしくはやや過剰を使用するが、あらかじめ水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の水酸化アルカリと常法により処理して、たとえば次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、次亜塩素酸 *tert*-ブチル等の次亜ハロゲン酸誘導体として用いることもできる。

本反応において、*o*-ハロ置換体が中間体として分離されることがあるが、このものは加熱するか、塩基と処理することにより容易に本発明の目的化合物に変換することができる。

次に実施例をあげて本発明の方法をさらに詳しく説明するが、もちろん本発明はこれらのみに限定されることはない。

#### 実施例1

*N*-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1*H*)-キナゾリノン 3.13g をメタノール 60ml に加熱溶解し、これに臭素 2.8g を 40~45°C で滴下した後1時間緩かに還流した。溶媒を減圧下に留去すると*N*-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1*H*)-キナゾリノンの臭化水素酸塩が得られた。これに希アンモニア水 50ml を加えて攪拌し、棕色沈殿をろ取して水洗後乾燥すると、*N*-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1*H*)-キナゾリノン 3.04g が得られた。融点 174~175°C

#### 実施例2

*N*-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1*H*)-キナゾリノン 3.08g をジオキサン 15ml に加熱溶解し、これに臭素 2.3g を滴下して75~80°C で4時間攪拌した。室温に冷却して

析出晶をろ取し、エタノール-*n*-ヘキサン混液で洗浄して乾燥すると、棕色の*N*-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-メトキシ-2(1*H*)-キナゾリノン臭化水素酸塩 3.8g が得られた。これをイソプロピルアルコール-メタノールから再結晶すると、橙色針状晶となった。融点 196.5~197°C (分解)

#### 実施例3

*N*-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1*H*)-キナゾリノン 3.08g および水酸化ナトリウム 0.8g をメタノール 30ml に加熱溶解し、これに塩素および水酸化ナトリウム溶液から調製された次亜塩素酸ナトリウム溶液(有効塩素 1.2%) 1.5g を 65~70°C で徐々に加えて70°C で1時間攪拌した。冷却後、水 30ml を加えて攪拌下に氷冷すると黄色結晶が析出した。これをろ取して水洗後乾燥すると*N*-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-メトキシ-2(1*H*)-キナゾリノン

2.9 g が得られた。融点 114~115°C

## 実施例 4

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 3.41 g をメタノール 20 ml に加熱溶解し、約 60°C で臭素 4.0 g のメタノール 5 ml 溶液を滴下した後 60°C で 2 時間攪拌した。次いで 10% 炭酸ソーダ水溶液を滴下して中和し、冷却後、析出晶をろ過し、水洗して乾燥すると、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノンの無色結晶 3.25 g が得られた。融点 183.5~184.5°C

## 実施例 5

実施例 1~4 の方法に準じて操作することによって下記の化合物が得られた。

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-2(1H)-キナゾリノン

融点 154~155°C

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル

ナゾリノン 融点 166~167°C

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-アセチル-2(1H)-キナゾリノン

融点 194~195°C

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6,8-ジクロロ-2(1H)-キナゾリノン 融点 158~159°C

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-7,8-メチレンジオキシ-2(1H)-キナゾリノン 融点 228~229°C

1-シクロプロピルメチル-4-(オ-フルオロフェニル)-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン 融点 168~169°C

1-シクロプロピルメチル-4-(p-ニトロフェニル)-6-メトキシ-2(1H)-キナゾリノン 融点 147~149°C

1-シクロプロピルメチル-4-(オトリル)-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン 融点 104~105°C

1-シクロプロピルメチル-4-(p-ト

ル)-6-プロモ-2(1H)-キナゾリノン

融点 163~164°C

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-7-メチル-2(1H)-キナゾリノン

融点 m.p. 126~127°C

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-7-メトキシ-2(1H)-キナゾリノン

融点 149~170°C

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-メチルチオ-2(1H)-キナゾリノン

融点 133~134°C

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-メチルスルホニル-2(1H)-キナゾリノン 融点 184~187°C

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン

融点 173~173°C

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-トリフルオロメチル-2(1H)-キ

ナゾリノン 融点 136~138°C

1-シクロヘキシルメチル-4-フェニル-6-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン 融点 101~103°C

1-シクロヘキシル-4-フェニル-6-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン 融点 186~187°C

1-シクロプロピルメチル-4-(2-ピリジル)-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン 融点 120~121°C

1-シクロプロピルメチル-4-(2-チエニル)-6-メトキシ-2(1H)-キナゾリノン 融点 145~146°C

1-メチル-4-フェニル-6-ニトロ-2(1H)-キナゾリノン 融点 266~267°C

1-メチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン 融点 220~221°C

ノ-メチル-4-フェニル-6-アセチル  
-2( / H )-キナゾリノン

融点 216~217°C

ノ-メチル-4-(p-メトキシフェニル)  
-6-クロロ-2( / H )-キナゾリノン

融点 214~215°C

ノ-エチル-4-フェニル-6-クロロ-  
2( / H )-キナゾリノン

融点 147~148°C

ノ-イソプロピル-4-フェニル-6-メ  
トキシ-2( / H )-キナゾリノン

融点 140~142°C

ノ-イソプロピル-4-フェニル-7-メ  
トキシ-2( / H )-キナゾリノン

融点 134~136°C

ノ-イソプロピル-4-フェニル-7-メ  
チル-2( / H )-キナゾリノン

融点 141~142°C

ノ-イソプロピル-4-フェニル-6-ニ  
トロ-2( / H )-キナゾリノン

融点 189~190°C

ノ-(2-エトキシエチル)-4-フェニ  
ル-6-ニトロ-2( / H )-キナゾリノン

融点 128~129°C

ノ-(2-イソプロポキシエチル)-4-  
フェニル-6-ニトロ-2( / H )-キナゾ  
リノン

融点 119~120°C

ノ-(2-クロロエチル)-4-フェニル  
-6-ニトロ-2( / H )-キナゾリノン

融点 190~191°C

ノ-(2,2-ジフルオロエチル)-4-  
フェニル-6-ニトロ-2( / H )-キナゾ  
リノン

融点 197~198°C

ノ-(2,2,2-トリフルオロエチル)-  
4-フェニル-2( / H )-キナゾリノン

融点 181~182°C

ノ-(2,2,2-トリフルオロエチル)-  
4-フェニル-6-クロロ-2( / H )-  
キナゾリノン

融点 185~186°C

ノ-(2,2,2-トリフルオロエチル)-  
4-フェニル-6-メトキシ-2( / H )

ノ-イソプロピル-4-フェニル-5,7  
-ジメチル-2( / H )-キナゾリノン

融点 145~146°C

ノ-イソプロピル-4-フェニル-6-ジ  
メチルアミノ-2( / H )-キナゾリノン

融点 147~148°C

ノ-アリル-4-フェニル-6-ニトロ-  
2( / H )-キナゾリノン

融点 201~202°C

ノ-ベンジル-4-フェニル-6-ニトロ  
-2( / H )-キナゾリノン

融点 173~174°C

ノ-(o-メチルベンジル)-4-フェニ  
ル-6-ニトロ-2( / H )-キナゾリノン

融点 200~201°C

ノ-メトキシメチル-4-フェニル-6-  
クロロ-2( / H )-キナゾリノン

融点 165~166°C

ノ-(2-エトキシエチル)-4-(o-  
フルオロフェニル)-6-クロロ-2( / H )  
-キナゾリノン

融点 146~147°C

-キナゾリノン 融点 157~158°C

ノ-(2,2,2-トリフルオロエチル)-  
4-フェニル-6-ニトロ-2( / H )-  
キナゾリノン

融点 207~208°C

ノ-(2,2,2-トリフルオロエチル)-  
4-フェニル-6-メチル-2( / H )-  
キナゾリノン

融点 178~179°C

ノ-(2,2,3,3,3-ペンタフルオ  
ロプロピル)-4-フェニル-6-メチル-  
2( / H )-キナゾリノン

融点 175~176°C

ノ-(2,2,2-トリフルオロエチル)-  
4-(2-チエニル)-6-メトキシ-  
2( / H )-キナゾリノン

融点 157~158°C

ノ-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェ  
ニル-6-ニトロ-2( / H )-キナゾリ  
ン

融点 224~225°C

## 5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通 / 8 頁  
 (2) 委 任 状 1 通

庁内整理番号

## 6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

## (1) 発 明 者

住 所 エンバヤルウラウ  
 兵庫県西宮市岡庭町4番1-101号  
 氏 名 モロ オカ シゲ アキ  
 諸 岡 茂 昭  
 住 所 アカギシカミ シマアサカ イケ  
 兵庫県尼崎市上の島字笠の池433-13  
 氏 名 コ シバ マサ オ  
 小 柴 正 雄  
 住 所 タカノカシラノカシラノヤ  
 兵庫県宝塚市宝塚月見山1丁目6番1号  
 氏 名 イナ バ シゲ ホ  
 稲 葉 茂 穂  
 住 所 エンバヤルウラウ  
 兵庫県西宮市川東町10番4号  
 氏 名 ヤマ モト ヒサ オ  
 山 本 久 夫

## ⑤2日本分類

## ⑤1 Int. Cl?

C07D 213/63)  
 (C07D 401/06  
 C07D 239/A2  
 C07D 295/18)  
 (C07D 409/04  
 C07D 239/A0  
 C07D 333/10)  
 (C07D 413/06  
 C07D 239/A0  
 C07D 295/18)  
 (C07D 491/04  
 C07D 239/00  
 C07D 317/00)